

ARTIGO ORIGINAL

Prevalência de sorotipos e resistência antimicrobiana de cepas invasivas do *Streptococcus pneumoniae*

Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of *Streptococcus pneumoniae*

Orlando C. Mantese¹, Alan Paula², Ademir B. Moraes³, Tomaz A. Moreira⁴,
Maria L.L.S. Guerra⁵, Maria C.C. Brandileone⁶

Resumo

Objetivo: Avaliar o perfil de sorotipos e a susceptibilidade aos antimicrobianos de cepas de *Streptococcus pneumoniae* obtidas em espécimes clínicos de pacientes com doença invasiva, bem como suas implicações na formulação de vacinas pneumocócicas.

Métodos: Cepas de pneumococo isoladas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia a partir de amostras clínicas de pacientes com doença invasiva foram identificadas e enviadas ao Instituto Adolfo Lutz em São Paulo para confirmação da identificação, sorotipagem e determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos.

Resultados: De abril de 1999 a março de 2003, foram isoladas 148 cepas invasivas de pneumococo, sendo 84 (56,7%) provenientes de pacientes do sexo masculino. A idade variou de um dia a 88,83 anos, com média de 21,33±25,82 anos e mediana de 4,42 anos. Os diagnósticos clínicos mais comuns foram pneumonia (91 casos; 61,4%), meningite (32 casos; 21,6%) e bacteremia sem foco evidente (15 casos; 10,1%). As principais fontes de recuperação foram sangue (76 amostras; 51,3%), líquido pleural (39; 26,3%) e liquor (30; 20,2%). No total, foram identificados 23 diferentes sorotipos entre 143 amostras testadas, sendo os mais comuns os seguintes: 14, 3, 1, 5, 6A, 6B e 18C. Dentre 30 (20,2%) cepas oxacilina-resistentes, 23 (15,5%) confirmaram a resistência à penicilina (12,8% com nível intermediário e 2,7%, com nível pleno), que esteve restrita aos sorotipos 14, 23F, 19A e 6B, predominando em indivíduos com até dois anos de idade ($p = 0,0008$). Foi detectada susceptibilidade diminuída ao cotrimoxazol (63,4%), à eritromicina (8,3%), à clindamicina (8,7%) e à ofloxacina (0,8%). A resistência à cefotaxima foi detectada em três das 30 cepas testadas (2% das 148), todas elas com resistência confirmada à penicilina. Não foi observada resistência a cloranfenicol, rifampicina ou vancomicina.

Conclusões: A resistência à penicilina foi detectada em 15,5% das cepas e predominou em crianças abaixo de dois anos de idade. Foram identificados 23 diferentes sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* em pacientes internados com doença invasiva, e a maioria dos sorotipos (82,6%) e das cepas (90,2%) está incluída na vacina polissacarídica 23-valente. As cifras para a vacina 7-valente, atualmente disponível (PN CRM7), são de 46,7% dos sorotipos e 63,6% das cepas, obtidos de crianças com até cinco anos de idade.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(6):537-42: Streptococcus pneumoniae, sorotipos, vacinas.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of serotypes and antimicrobial susceptibility of invasive strains of *Streptococcus pneumoniae* and to discuss the implications of these findings for vaccine formulation.

Methods: Strains of *Streptococcus pneumoniae* obtained from normally sterile fluids from patients admitted with invasive diseases were isolated and identified at the Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Uberlândia, state of Minas Gerais, and forwarded to Instituto Adolfo Lutz, state of São Paulo, for further identification, serotyping and determination of antimicrobial susceptibility.

Results: From April 1999 to March 2003, 148 invasive strains of *Streptococcus pneumoniae* were obtained. The age of patients ranged from 1 day to 88.83 years (mean: 21.33±25.82 years; median: 4.42 years). Eighty-four (56.7%) patients were male. The most common diagnoses were pneumonia (91 cases; 61.4%), meningitis (32 cases; 21.6%) and occult bacteremia (15 cases; 10.1%). Strains were isolated mostly from blood (76 occasions; 51.3%), pleural fluid (39 occasions; 26.3%) and cerebrospinal fluid (30 occasions; 20.2%). There were 23 different serotypes, and the most common were 14, 3, 1, 5, 6A, 6B and 18C. Among 30 (20.2%) oxacillin-resistant strains, 23 (15.5%) were confirmed as resistant to penicillin (12.8% intermediate resistance and 2.7% full resistance). Oxacillin-resistant strains were restricted to serotypes 14, 23F, 19A and 6B. Resistance to penicillin varied with age, being more common in children under two years of age ($p=0.0008$). We observed decreased sensibility to sulfamethoxazole-trimethoprim (92 isolates; 63.4%), to erythromycin (12 isolates; 8.3%), to clindamycin (12 isolates; 8.7%), to ofloxacin (one strain; 0.8%) and to cefotaxime (three strains; 2%; also resistant to penicillin). All isolates were susceptible to chloramphenicol, rifampin and vancomycin.

Conclusions: The decreased susceptibility to penicillin, detected in 15.5% of the strains was predominant in children under two years of age. There were 23 different *Streptococcus pneumoniae* serotypes. The 23-valent polysaccharide vaccine covers 82.6% of the serotypes and 90.2% of the invasive strains isolated in this population. In addition, 46.7% of the serotypes and 63.6% of the strains isolated from children until five years of age are covered in the currently available 7-valent conjugated vaccine (PN CRM7).

J Pediatr (Rio J) 2003;79(6):537-42: Streptococcus pneumoniae, serotypes, vaccines.

1. Doutor em Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp – EPM). Professor, Dep. de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

2. Médico Pediatra, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFU.

3. Médico Chefe do Laboratório de Análises Clínicas, Hospital de Clínicas, UFU. Professor, Dep. de Clínica Médica, Fac. de Medicina, UFU. *In memoriam*.

4. Técnico, Laboratório de Análises Clínicas, Hospital de Clínicas, UFU.

5. Seção de Bacteriologia, Instituto Adolfo Lutz (IAL), São Paulo.

6. Doutora em Ciências pela Unifesp – EPM. Coord. do Projeto Sistema Regional de Vacinas (Sireva) no Brasil, Seção de Bacteriologia, IAL, São Paulo.

Introdução

O *Streptococcus pneumoniae* continua sendo causa de grandes morbidade e mortalidade em pessoas de todas as idades ao redor do mundo. Crianças com menos de dois anos, indivíduos com mais de 65 anos e portadores de certas doenças crônicas debilitantes e/ou imunossupressoras são particularmente susceptíveis^{1,2}. O tratamento adequado com antibióticos não é capaz de eliminar a letalidade da pneumonia pneumocócica, provavelmente porque a droga reduz pouco a letalidade nos primeiros três a cinco dias de doença^{3,4}. Além disso, na última década, a resistência do pneumococo à penicilina e a outros antimicrobianos tem aumentado em vários países^{5,6}. Assim sendo, a prevenção é a estratégia indicada para diminuir ainda mais as taxas de incidência da doença⁷.

A prevenção de doença invasiva baseia-se, fundamentalmente, na imunização ativa^{2,7,8}. A vacina contendo antígeno polissacarídico capsular purificado de pneumococo é eficaz em indivíduos adultos jovens, imunologicamente competentes, mas naqueles particularmente susceptíveis, a eficácia é menor ou mesmo nula^{2,7}. Nessas condições – alvo da recomendação da vacina – os antígenos polissacarídicos são pouco imunogênicos, com resposta humoral fraca, de curta duração e sem memória^{2,7}. Estão representados na vacina 88% dos sorotipos que causam bacteremia e meningite em adultos, cerca de 100% daqueles responsáveis por bacteremia e meningite em crianças e 85% dos sorotipos recuperados de crianças com otite média aguda nos Estados Unidos^{2,8}. No Brasil, de acordo com um levantamento realizado na área da grande São Paulo de 1977 a 1992, 89,7% dos sorotipos predominantes em crianças com bacteremia e pneumonia (14, 1, 5, 6B, 9V, 4 e 6A) e 76,1% dos isolados em liquor (1, 6B, 14, 6A, 18C, 3, 5 e 23F, entre outros) estão representados na vacina^{9,10}.

Recentemente uma vacina 7-valente contendo polissacarídeo capsular dos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F, conjugados a um carreador protéico, foi licenciada nos Estados Unidos^{11,12}. Esses sorotipos são responsáveis por cerca de 85% das doenças pneumocócicas nesse país^{13,14}. A imunogenicidade do polissacarídeo é ampliada pela ligação covalente com a molécula protéica, particularmente em crianças abaixo dos dois anos de idade^{11,12}. Além disso, a vacina confere proteção contra a colonização em orofaringe para os sorotipos nela representados^{11,12,15}.

Os aspectos epidemiológicos da doença pneumocócica variam de um país a outro e ao longo do tempo, o que determina a necessidade de avaliações locais periódicas para o estabelecimento de estratégias de controle^{13,16}. De acordo com o antígeno polissacarídico capsular, são reconhecidos até o momento 90 sorotipos de pneumococo, sendo que as decisões acerca da formulação e da aplicação de vacinas dependem das informações regionais e temporais de quais desses sorotipos causam doenças^{13,16}. Adicionalmente, o monitoramento da resistência aos antimicrobianos é de grande importância aos clínicos, propiciando

racionalidade na escolha do tratamento empírico inicial de doenças pneumocócicas^{5,6}.

O Projeto Sistema Regional de Vacinas (Sireva), patrocinado pela Organização Pan-Americana da Saúde e pelo Ministério da Saúde (Fundação Nacional de Saúde), proporciona a vigilância laboratorial do *Streptococcus pneumoniae* na América Latina. No Brasil, o projeto foi instituído em 1993 e, desde então, diversas publicações têm mostrado alguma diversificação na distribuição de sorotipos e na taxa de resistência aos antimicrobianos nas diferentes regiões do país e ao longo do tempo^{9,17-20}. É importante que cada comunidade conheça o perfil dos sorotipos prevalentes e as taxas de resistência *in vitro* aos antimicrobianos comumente empregados para fundamentar as medidas de combate e prevenção das doenças causadas pelo pneumococo.

Portanto, o objetivo deste estudo consiste em documentar o perfil de sorotipos e a sensibilidade aos antimicrobianos das cepas de *Streptococcus pneumoniae* obtidas em espécimes clínicos de indivíduos atendidos com doença invasiva no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), Minas Gerais, e avaliar as implicações para a formulação das vacinas antipneumocócicas.

Pacientes e métodos

Cepas de pneumococos isoladas no Setor de Bacteriologia do Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFU a partir de espécimes clínicos (liquor, sangue, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido articular e secreção de abscesso fechado) de pacientes atendidos com doença pneumocócica invasiva foram encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz (IAL) para confirmação de identificação, sorotipagem e determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos. Os espécimes obtidos assepticamente foram devidamente processados e semeados em caldo de tioglicolato de sódio (amostras de sangue) ou em placas de ágar-chocolate e ágar-sangue (demais amostras), o mais rapidamente possível após a coleta e imediatamente após a chegada ao laboratório. Após incubação a 37 °C e diante da turvação do conteúdo dos frascos e do crescimento nas placas, as colônias foram submetidas à identificação^{10,21}. Os resultados positivos de cultura foram contabilizados apenas uma vez por paciente, independentemente do número de alíquotas positivas. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da UFU.

As cepas de pneumococos foram isoladas e identificadas segundo os métodos habituais^{10, 21}. Em resumo, após um período de incubação de 12 a 18 horas, o reconhecimento de colônias pequenas, arredondadas, claras ou opacas, mucóides e rodeadas de discreto halo esverdeado na superfície de placa de ágar-sangue ou ágar-chocolate, revelando diplococos Gram-positivos em forma de lança à coloração, estabeleceu a suspeita de pneumococo. A distinção em relação a outros estreptococos a-hemolíticos foi realizada com o emprego de discos de optoquina (halo de inibição

≥ 14 mm). A seguir, foram imediatamente enviadas para a Seção de Bacteriologia do IAL, em São Paulo, para confirmação da espécie, sorotipagem e determinação da susceptibilidade *in vitro* aos antimicrobianos. À chegada, a espécie foi confirmada de acordo com procedimentos padronizados^{10,21} e as amostras de pneumococo foram liofilizadas em leite desnatado a 20% e devidamente catalogadas. A sorotipagem foi realizada pela reação *quellung* segundo técnica descrita anteriormente²² e utilizando anti-soros policlonais²³.

As cepas foram submetidas ao teste de triagem de susceptibilidade à penicilina pelo método de difusão com disco de oxacilina em placa de ágar Mueller-Hinton suplementada com sangue de carneiro a 5%, segundo técnica padronizada²⁴. Todas as cepas presumivelmente resistentes à penicilina (halo de inibição < 19 mm) foram submetidas à determinação da concentração inibitória mínima (CIM) para penicilina e cefotaxima, pela técnica de microdiluição em caldo²⁵. Os valores para interpretação dos resultados da CIM foram $\leq 0,06$ $\mu\text{g/ml}$ como susceptível; 0,12 a 1,0 $\mu\text{g/ml}$ como resistente de nível intermediário; e $\geq 2,0$ $\mu\text{g/ml}$ como resistente de nível pleno para a penicilina²⁶. Para a cefotaxima, foram considerados os valores de $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ como susceptível; 1,0 $\mu\text{g/ml}$ como resistente de nível intermediário; e $\geq 2,0$ $\mu\text{g/ml}$ como resistente de nível pleno, para amostras provenientes do liquor. Já para amostras provenientes de pacientes sem meningite, os valores foram $\leq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ como susceptível; 2,0 $\mu\text{g/ml}$ como resistente de nível intermediário; e $\geq 4,0$ $\mu\text{g/ml}$ como resistente de nível pleno²⁷. Adicionalmente, foram testados quatro antimicrobianos pela técnica da microdiluição em caldo (cloranfenicol, eritromicina, sulfametoxazol-trimetoprim e vancomicina) e três outros (tetraciclina, ofloxacina e clindamicina) pelo método da difusão em disco²⁴.

Para a comparação de proporções do padrão de susceptibilidade antimicrobiana nas diferentes faixas de idade, foi empregada a prova do qui-quadrado (χ^2) por meio do programa *Statistical Package for Social Analysis* (SPSS), versão 8.0. Sempre que necessário, foram empregados testes de normalidade e homogeneidade das amostras. O nível para a rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em 5% ($p < 0,05$).

Resultados

No período de quatro anos, de abril de 1999 a março de 2003, foram encaminhadas 150 amostras para o IAL. Dessas, duas não foram confirmadas quanto à espécie. Das 148 restantes, 84 (56,7%) eram provenientes de pacientes do sexo masculino; a idade variou de um dia a 88,83 anos, com média de $21,33 \pm 25,82$ anos e mediana de 4,42 anos, com intervalo interquartil 25-75 de 1,16 a 31,91 anos. O número de amostras válidas obtidas nos anos de 1999 a 2003 foi de 22, 53, 29, 39 e 5, respectivamente.

O número de isolamentos por faixa de idade foi de quatro entre os recém nascidos; 50 entre os lactentes de 29

dias a 24 meses; 23 nas crianças de 25 meses a 60 meses; oito nos indivíduos de 61 a 119 meses; 51 entre os de 120 a 779 meses; e 12 nos adultos com 65 anos ou mais. Os diagnósticos clínicos mais comumente obtidos foram pneumonia (91 casos; 61,4%), meningite (32 casos; 21,6%) e bacteremia sem foco evidente (15 casos; 10,1%), sendo as fontes de recuperação mais comuns o sangue (76 amostras; 51,3%), o líquido pleural (39; 26,3%) e o liquor (30; 20,2%). Um total de 23 diferentes sorotipos (dez deles contidos em cinco sorogrupos) foi identificado entre 143 amostras testadas (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* isolados de pacientes internados com doença invasiva no período de abril de 1999 a março de 2003

| Sorotipo | Quantidade | Percentual (%) |
|-------------|------------|----------------|
| 14 | 35 | 23,65 |
| 1 | 10 | 6,75 |
| 3 | 10 | 6,75 |
| 5 | 10 | 6,75 |
| 18C | 8 | 5,41 |
| 6A | 8 | 5,41 |
| 6B | 8 | 5,41 |
| 10A | 6 | 4,05 |
| 19F | 6 | 4,05 |
| 9V | 6 | 4,05 |
| 9N | 5 | 3,38 |
| 4 | 4 | 2,70 |
| 7F | 4 | 2,70 |
| 19A | 4 | 2,70 |
| 23F | 4 | 2,70 |
| 8 | 3 | 2,03 |
| 18A | 3 | 2,03 |
| 15B | 2 | 1,35 |
| 34 | 2 | 1,35 |
| 7 | 1 | 0,68 |
| 7C | 1 | 0,68 |
| 11A | 1 | 0,68 |
| 12F | 1 | 0,68 |
| 22F | 1 | 0,68 |
| Não tipável | 5 | 3,38 |
| Total | 148 | 100,00 |

De 148 cepas testadas, 30 (20,2%) foram oxacilino-resistentes e, dessas, 23 confirmaram a resistência à penicilina, sendo 19 (12,8%) com nível intermediário e quatro (2,7%), com nível pleno de resistência. O valor máximo de concentração inibitória mínima foi de 4 $\mu\text{g/ml}$, detectado em uma amostra de sorotipo 14. Das 23 amostras com confirmação da resistência à penicilina, 16 eram do sorotipo 14 (12 com resistência intermediária e quatro com plena), três do sorotipo 23F (resistência intermediária), duas do sorotipo 19A (resistência intermediária) e, finalmente, duas do sorotipo 6B (resistência intermediária). Das 23 cepas com resistência *in vitro* à penicilina, 16 (69,5%)

foram obtidas de pacientes com idade até dois anos. Essa taxa, quando comparada com a de resistência em indivíduos acima dessa idade, mostrou resultados estatisticamente significantes (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das cepas de *Streptococcus pneumoniae* com susceptibilidade diminuída à penicilina, isoladas em doença invasiva, segundo a idade dos pacientes

| Categoria de idade (meses) | Susceptibilidade à penicilina | | Total |
|----------------------------|-------------------------------|--------------|-------|
| | Susceptível* | Resistente † | |
| Até 24 | 38 | 16 | 54 |
| Mais de 24 | 87 | 7 | 94 |
| Total | 125 | 23 | 148 |

χ^2 de Pearson, com correção de Yates, para 1 grau de liberdade = 11,224 ($p = 0,0008$).

* Susceptibilidade presumível pelo teste com disco de oxacilina (1 µg): halo \geq 19 mm.

† Resistência confirmada pelo teste da microdiluição em caldo: concentração inibitória mínima $> 0,06$ µg/ml.

A resistência plena e intermediária ao cotrimoxazol foi detectada, respectivamente, em 56,5% (82 cepas) e em 6,9% (10 cepas), dentre 145 cepas testadas. Com exceção de duas cepas, aquelas com resistência à penicilina foram simultaneamente resistentes ao cotrimoxazol (21 em 23). A resistência à eritromicina foi observada nas mesmas 12 cepas resistentes à clindamicina, conferindo taxas de 8,3% (12 de 144 testadas) e 8,7% (12 de 138 testadas), respectivamente. A taxa de resistência à ofloxacina foi de 0,8% (uma dentre 123 cepas) e não foi observada resistência a cloranfenicol, rifampicina e vancomicina. A resistência à cefotaxima foi detectada em três das 30 cepas testadas (2% das 148), todas elas com resistência confirmada à penicilina.

Discussão

Os sorotipos mais freqüentemente isolados, em ordem decrescente de freqüência, foram 14, 3, 1, 5, 6A, 6B e 18C. Apesar da pequena dimensão da população aqui estudada, é possível reconhecer as semelhanças com resultados de levantamentos de âmbito nacional^{9,17-21} e internacional^{13,14,16}. Dentre 1.920 cepas invasivas obtidas de 1993 a 1998, os sete sorotipos mais comumente encontrados por Brandileone *et al.*²¹ foram 14, 1, 6B, 18C, 5, 3 e 6A e os resultados do estudo ampliado para o período de 23 anos, de 1977 a 2000²⁰, mostraram que, dentre 4.858 amostras, os sorotipos invasivos mais freqüentemente isolados foram 14, 1, 6B, 5, 18C, 6A e 3. No aspecto geral, foi confirmado o perfil de sorotipos mais freqüentes encontrados em países em desenvolvimento: 14, 6, 5, 1, 19, 9 e 23^{13,16}, com destaque para a elevada prevalência dos sorotipos 1 e 5,

comumente encontrados na América Latina^{19,21}. A vacina polissacarídica 23-valente oferece cobertura para 23 antígenos^{2,7}, e o produto conjugado 7-valente, para os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, contidos nas vacinas^{11,12}. Portanto, dos 23 diferentes sorotipos isolados nessa população, apenas os sorotipos 6A, 7C, 18A e 34 não estariam cobertos pela vacina polissacarídica, conferindo uma cobertura de 82,6% dos sorotipos e de 90,2% das cepas isoladas. A cobertura da vacina conjugada 7-valente, em crianças com idade até os cinco anos, seria de 46,7% dos sorotipos e de 63,6% das cepas e não incluiria, entre outros, o sorotipo 1, 3 e 5, comumente isolados; entretanto, estariam cobertos os sorotipos 6B, 14, 19F e 23F, entre os quais encontram-se as cepas resistentes à penicilina. Num estudo recentemente publicado, Brandileone *et al.*²⁰ estimaram o impacto potencial da vacina conjugada 7-valente em crianças brasileiras com até os cinco anos de idade em 58,2%, valor inferior aos 70% a 88% obtidos nos Estados Unidos^{13,14}, Canadá e países da Oceania, África e Europa¹³. A inclusão dos sorotipos 1 e 5 num produto 9-valente elevaria a cobertura em crianças brasileiras para 73,2%²⁰ e, para essa população estudada, de 60% (dos sorotipos) a 80,5% (das cepas).

A resistência à penicilina foi detectada em 15% das cepas testadas, coincidindo com a taxa de 15,4% (14,5% com resistência intermediária e 0,9%, plena) descrita por Brandileone²¹ ao avaliar 2.050 cepas invasivas de pneumococo coletadas entre 1993 a 1998 e procedentes de 14 estados brasileiros. O sistema de vigilância do Projeto Sireva é voluntário e tem atraído a colaboração de vários centros em diversos estados brasileiros e países latino-americanos nos últimos dez anos^{9,17,21}. A distribuição dos resultados segundo a região geográfica tem revelado alguma heterogeneidade de cifras: por exemplo, foram encontrados no estado de Minas Gerais valores de 12,8% para resistência intermediária e de 2,1% para a plena dentre as 94 cepas obtidas de 1993 a 1998²¹. A ampliação desse estudo, incluindo amostras coletadas até 1999, mas restritas às crianças de até seis anos de idade, evidenciou uma taxa global de resistência de 20,7%¹⁹, valor próximo aos 20% encontrados em Salvador, Bahia, dentre 70 cepas invasivas de pneumococo obtidas de indivíduos com idade entre um mês e 19,5 anos²⁸.

A resistência à penicilina foi restrita aos sorotipos 14, 6B, 19A e 23F (respectivamente 70%, 15%, 10% e 5% das cepas resistentes), classicamente associados à resistência às drogas^{5,6,19}. Esses são os denominados sorotipos infantis, responsáveis por grande número de episódios de infecção em crianças²⁹. Provavelmente, as características intrínsecas de imunogenicidade dependente da idade e a extensa exposição aos antimicrobianos contribuem, respectivamente, para o predomínio entre as crianças mais jovens e o desenvolvimento de resistência à penicilina^{2,5,6}. Neste estudo foi possível confirmar a tendência de predomínio de cepas resistentes à penicilina em crianças com idade até dois anos.

Frente à resposta adequada ao tratamento com b-lactâmicos (penicilina ou ampicilina) por parte de pacientes com doença pneumocócica invasiva (exceto meningite), mesmo quando causada por cepas resistentes à penicilina (com CIM até 2,0 µg/ml), tem sido recomendada uma redefinição das categorias de susceptibilidade³⁰. Para as cepas invasivas, com exceção daquelas obtidas de pacientes com meningite, os valores propostos são de CIM \leq 1,0 µg/ml para susceptibilidade, 2,0 µg/ml para resistência intermediária e \geq 4,0 µg/ml para resistência plena. Considerando essas novas categorias, apenas três cepas de pneumococo, obtidas de pacientes com pneumonia, seriam classificadas como resistentes intermediárias (CIM=2,0 µg/ml) e nenhuma, como plena.

Algumas observações podem ser feitas quanto à susceptibilidade das cepas a outros antimicrobianos. A elevada taxa de resistência encontrada para o cotrimoxazol (63,4%) está de acordo com relatadas em estudos nacionais^{10,21,28,31} e pode comprometer a indicação desse quimioterápico no tratamento das infecções pneumocócicas. Permanecem relativamente baixas as cifras para a eritromicina (8,3%), clindamicina (8,7%), ofloxacina (0,8%) e cefotaxima (2% das cepas resistentes à penicilina), coincidindo com as relatadas por Brandileone²¹ em levantamento de alcance nacional (78,5% para cotrimoxazol, 2,4% para eritromicina) e por Nascimento-Carvalho *et al.*²⁸ em estudo recentemente publicado, realizado em Salvador (65,7% para cotrimoxazol, 5,7% para eritromicina, 2,9% para clindamicina, 6,3% para ofloxacina e 5,9% para cefotaxima). A resistência do pneumococo às fluorquinolonas é considerada incomum ou rara, mas parece estar aumentando em algumas regiões do mundo³³⁻³⁵. Diferentemente do que ocorre com a penicilina, a resistência a essas drogas predomina em cepas recuperadas de adultos, particularmente entre os idosos com 65 anos ou mais, provavelmente pela elevada densidade de utilização desses compostos³³. Num amplo levantamento realizado nos Estados Unidos, foi possível demonstrar o aumento significativo da resistência à ofloxacina de 2,6% para 3,8%, no período de 1995 a 1997 (diferenças significativas na comparação entre os grupos de indivíduos abaixo e acima de 18 anos).

O fato de todas as cepas resistentes à eritromicina serem também resistentes à clindamicina sugere a manifestação do fenótipo MLS_B, caracterizado pela resistência constitutiva aos macrolídeos, lincosaminas e estreptogramina B³². Não houve resistência *in vitro* ao cloranfenicol, rifampicina ou vancomicina.

O tratamento inicial para a maioria das infecções pneumocócicas permanece empírico quanto a etiologia e sensibilidade a drogas³⁶. Os levantamentos comunitários são fundamentais para determinação da frequência e da intensidade da resistência, sendo mais bem interpretados quando expostos de modo estratificado, segundo fonte de recuperação (esfregaço nasofaríngeo, líquido do ouvido médio, sangue, liquor, líquido pleural e outros), nosologia (otite média, pneumonia, meningite, bacteremia sem foco evi-

dente, por exemplo) e idade do paciente³⁶. Mesmo assim, não há consenso sobre como extrair recomendações terapêuticas individuais a partir de índices populacionais, e não é possível definir com segurança qual a taxa limítrofe de ocorrência de resistência que deve modificar o tratamento empírico inicial de determinada doença pneumocócica³⁶. O levantamento aqui apresentado poderá contribuir com o conhecimento acerca do comportamento epidemiológico do pneumococo na referida população, particularmente ao ser monitorado ao longo do tempo.

Referências bibliográficas

1. Gray BM, Dillon HC Jr. Clinical and epidemiologic studies of pneumococcal infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1986;5: 201-7.
2. Fedson DS, Musher MM. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA Jr., editores. *Vaccines*. 2ª ed. Filadélfia: W. B. Saunders Co.; 1994. p. 517-64.
3. Austrian R. The current status of bacteremic pneumococcal pneumonia. Reevaluation of an underemphasized clinical problem. *Assoc Am Phys Trans.* 1963;76:117.
4. Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, Coetzee AM, Koornhof HJ, Hayden-Smith S, *et al.* Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Assoc Am Phys Trans.* 1976;89: 184-94.
5. Appelbaum PC. Epidemiology and *in vitro* susceptibility of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:932-9.
6. Butler JC, Dowell SF, Breiman RF. Epidemiology of emerging pneumococcal drug resistance: implications for treatment and prevention. *Vaccine.* 1998;16:1693-7.
7. Centers for Disease Control. Recommendation of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice. Prevention of Pneumococcal Disease. *MMWR.* 1997;46:1-31.
8. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: RED BOOK - Report of the Committee on Infectious Diseases. 24ª ed. Elk Grove Village, IL; 2000. p. 452-460.
9. Brandileone MCC, Vieira VSD, Zanella RC, Landgraf IM, Melles CEA, Taunay AE, *et al.* Distribution of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolated from invasive infections over a 16-year period in the greater São Paulo area, Brazil. *J Clin Microbiol.* 1995;33:2789-91.
10. Brandileone MCC, Vieira VSD, Casagrande ST, Zanella RC, Guerra MLLS, Bokermann S. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. *Microbial Drug Resistance.* 1997;3:141-6.
11. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, *et al.* Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:187-95.
12. Eskola J, Antilla M. Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:543-51.
13. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, Part I. *Clin Infect Dis.* 2000;30:100-21.
14. Kaplan SL, Mason EO Jr., Wald H, Tan QT, Schutze GE, Bradley JS, *et al.* Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21:141-7.

15. Dagan R, Muallem M, Melamed R, Leroy O, Yagupsky P. Reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:1060-4.
16. Sniadack DH, Schwartz B, Lipman H, Bogaerts J, Butler JC, Dagan RN, et al. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia: geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile site pneumococcal isolates from children - implications for vaccine strategies. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:503-10.
17. Brandileone MCC, Vieira VSD, Casagrande ST, Zanella RC, Guerra MLLS, Brandão AP, et al. Characteristics of isolates *Streptococcus pneumoniae* from middle aged and elderly adults in Brazil: capsular serotypes and antimicrobial sensitivity with invasive infections. *Braz J Infect Dis*. 1998;2:90-6.
18. Kertsz DA, Di Fabio JL, Brandileone MCC, Castaneda E, Echaniz-Aviles G, Agudelo CI, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American children: results of the Pan American Health Organization Surveillance Study. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1355-61.
19. Di Fabio JL, Castaneda E, Agudelo CI, De La Hoz F, Hortal M, Camou T, et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigia Group, 1993 to 1999. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:959-67.
20. Brandileone MCC, Andrade ALSS, Di Fabio JL, Guerra MLS, Austrian R. Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis, with emphasis on meningitis. *J Infect Dis*. 2003;187:1206-12.
21. Brandileone MCC. Distribuição dos sorotipos, resistência antimicrobiana e perfil molecular de *Streptococcus pneumoniae* isolado de doença invasiva no Brasil: 1993 a 1998 [tese]. São Paulo, SP: Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina; 1999.
22. Sorensen UBS. Typing pneumococcal using 12 pooled antisera. *J Clin Microbiol*. 1993;31:2097-3000.
23. Henrichsen J. The pneumococcal typing system and pneumococcal surveillance. *J Infect Dis*. 1979;1(Suppl):S31-7.
24. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests: approved standard. NCCLS Publication M2-A5. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1997.
25. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. NCCLS Publication M7-A3. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1997.
26. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Supplemental Tables. Disk diffusion. MIC. NCCLS Publication M100-S10 (M2), M100-S10 (M7). Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2000.
27. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Supplemental Tables. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twelfth Informational Supplement. NCCLS Publication M100-S12, Vol. 22, No. 1. M2-A7 and M7-A5. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2002.
28. Nascimento-Carvalho CM, Freitas-Souza LS, Moreno-Carvalho OA, Alves NN, Caldas RM, Barberino MG, et al. Cepas invasivas de pneumococos isoladas de crianças e adolescentes em Salvador. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:209-14.
29. Gray BM, Converse GM III, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the 24 months of life. *J Infect Dis*. 1980;142:923-33.
30. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med*. 2000;160:1399-1408.
31. Berezin EN, Carvalho ES, Casagrande S, Brandileone MC, Mimica I, Farhat CK. *Streptococcus pneumoniae* penicillin-nonsusceptible strains in invasive infections in São Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:1051-2.
32. Hyde TB, Gay KVMD, Stephens DS, Vugia DJ, Pass M, Johnson S, et al. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *JAMA*. 2001;286:1857-62.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to Fluorquinolones - United States, 1995-1999. *MMWR*. 2001;50:800-4.
34. Chen DK, McGeer A, Azevedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluorquinolones in Canada. *N Engl J Med*. 1999;341:233-9.
35. Ho PL, Que TL, Tsang DN, Ng TK, Chow HK, Seto WH. Emergence of fluorquinolone resistance among multiply resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1310-3.
36. Mantese OC. Pneumococo resistente à penicilina: implicações práticas. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75(Supl 1):S74-90.

Correspondência:

Dr. Orlando Cesar Mantese
Avenida Pará, 1979
CEP 38405-382 – Uberlândia, MG
Fone/Fax: (34) 3232.2736
E-mail: orlando@ufu.br